ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 29

UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE

LE THIOPHENICOL

Principales Propriétés Pharmacodynamiques

ESSAIS CLINIQUES

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JEAN NICOLAS

né le 18 Septembre 1934, à ATHÈNES (Grèce)

Président : MM. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. PUGET, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

Un nouvel Antibiotique

LE THIOPHENICOL

Principales Propriétés Pharmacodynamiques

Essais Cliniques

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0058

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 29

UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE

LE THIOPHENICOL

Principales Propriétés Pharmacodynamiques

ESSAIS CLINIQUES

R. GENTE BIBLIOTHEEK LEIDEN

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JEAN NICOLAS

né le 18 Septembre 1934, à ATHÈNES (Grèce)

Président : MM. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. PUGET, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

	MM.
Directeur	PONS.
Professeur Honoraire	LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Physique et Chimie Biologique Pharmacie et Toxicologie Hygiène du Lait	GODFRAIN
Anatomie descriptive - Extérieur Anatomie appliquée	BLIN.
Physiologie et Thérapeutique Pharmacodynamie	LE BARS.
Histologie - Embryologie Anatomie Pathologique Inspection des Viandes	LOMBARD.
Zoologie appliquée Parasitologie Externe Parasitologie Interne	BRIZARD.
Pathologie médicale des Equidés et Carnivores Législation Vétérinaire	DARRASPEN.
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	TOURNUT.
Technique chirurgicale Pathologie chirurgicale	PUGET.
Pathologie de la Reproduction Obstétrique	BERTHELON.
Microbiologie - Immunologie Maladies Contagieuses Police sanitaire	SAURAT.
Ethnologie Hygiène Zootechnie Economie rurale	PONS.
Alimentation - Botanique - Agronomie	FALIU.

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIÉ, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE. Agrégé.
Anatomie Pathologique	GOULARD.
Pathologie Chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit Vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANÉ DE LA ROQUE.

ASSISTANT

Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	**LACAZE.**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole. en date du 13 juin 1924).

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Puisse son doux souvenir toujours éclairer mes pas dans la vie.

A MA MÈRE

Femme admirable qui a tant peiné pour moi.

Toute ma tendresse et ma reconnaissance.

A MA FEMME

Sa présence et son amour me sont précieux.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUGET

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Que nous remercions d'avoir approuvé ce travail.

Témoignage de notre vive et respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur.

Qui a accepté de siéger à notre jury de thèse et qui nous a toujours témoigné d'une sympathie réelle.

Remerciements très sincères.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

AUX CONFRÈRES
QUI NOUS ONT SI AIMABLEMENT ACCUEILLI
ET AIDÉ

Nous leur en sommes reconnaissant.

AUX LABORATOIRES LATHEVET

Qui ont bien voulu mettre à notre disposition le produit nécessaire à nos essais.

Remerciements sincères.

INTRODUCTION

Le Thiophénicol a été découvert en 1952 par les Laboratoires de Recherche d'une importante firme américaine, à la suite de travaux ayant pour but de trouver, dans la série du Chloramphénicol, des antibiotiques d'activité voisine (ayant notamment le même spectre antibactérien), mais de toxicité moindre, surtout sur les cellules de la lignée blanche et les organes lymphopoïétiques. Il fallait évidemment chercher à remplacer par un autre groupement le groupement nitré du Chloramphénicol, tenu pour responsable de la relative toxicité de cet antibiotique.

De nombreux dérivés du Chloramphénicol ont été ainsi réalisés [1, 11, 12, 21, 26], mais la plupart avaient perdu la presque totalité de leur activité antibiotique. Si les substitutions sur la chaîne latérale sont particulièrement néfastes, celles portant sur le groupement nitré permettent d'obtenir, dans certains cas, des produits ayant conservé une activité très voisine de celle du Chloramphénicol (Dann O. et coll.) [8]. Ainsi est né le Thiophénicol [4] qui, *in vitro*, s'est révélé parfois moins actif que le Chloramphénicol [27, 29, 35, 18, 3], mais présente certaines différences pharmacologiques, et un métabolisme tout à fait nouveau, en particulier une meilleure élimination urinaire [30, 35, 18] qui font que les premiers

résultats en clinique humaine semblent très favorables [23, 25, 32].

Ce dérivé devait s'appeler encore Thiomycétine ou Dextrosulphénidol (1).

La première partie de notre thèse relate essentiellement les travaux ayant eu pour but la comparaison du Thiophénicol et du Chloramphénicol dans les mêmes conditions d'expérience. Ils ont porté, d'une part, sur leur activité antibactérienne *in vitro* et *in vivo*; d'autre part, sur leur toxicité aiguë, leur diffusion dans l'organisme et leur élimination.

La deuxième partie sera consacrée aux essais cliniques vétérinaires du Thiophénicol.

(1) Prontomycine (N.D.).

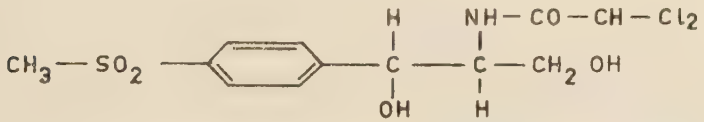
PREMIÈRE PARTIE

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES.

CHAPITRE PREMIER

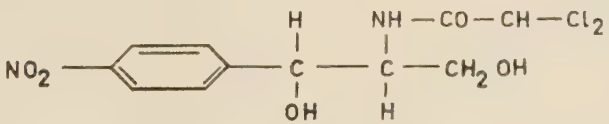
PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Le Thiophénicol est une substance de synthèse dont la structure correspond à la formule suivante :



C'est le (méthanesulfonyl-4 phényl)-1 hydroxy-1 hydroxyméthyl-2 aza-3 oxo-4 dichloro 5, 5 pentane.

C'est donc un dérivé du Chloramphénicol, dont voici la formule :



Caractères

C'est une poudre de couleur blanche, inodore, insipide, peu soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques, très soluble dans la diméthylformamide.

Taille des cristaux

A l'examen microscopique, le Thiophénicol présente des cristaux dont la taille varie entre 4 μ et 200 μ : la taille des cristaux de cette substance micronisée se situe entre 3 et 6 μ.

Point de fusion

Se situe entre 165-167°C.

Spectre d'absorption ultra-violet

En solution à 1 mg p. cent dans l'éthanol à 96°. le produit présente une bande d'absorption avec maximum situé à 2.250 A°.

Pouvoir rotatoire

En solution à 1 p. cent dans l'éthanol à 96° :

$$(a)\ {}^{25°C}_{D} = + 12,7.$$

CHAPITRE II

ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

A. Études « in vitro »

1° *Spectre antibactérien*
Comparaison avec le Chloramphénicol

Le spectre a été déterminé par différents auteurs. Laplassotte et Brunaud [18] ont utilisé la méthode des dilutions en eau peptonée glucosée au rouge de phénol, avec des concentrations décroissantes de 200 à 0,2 μg/ml. La lecture de la concentration bactériostatique était faite après 48 heures d'incubation à 37°C. 127 souches ont été ainsi étudiées parallèlement pour les deux antibiotiques. Le tableau I donne la répartition de la sensibilité de ces souches suivant l'antibiotique.

Tableau I

Spectre antibactérien du Thiophénicol et du Chloramphénicol

MICRO-ORGANISMES	NOMBRE DE SOUCHES UTILISÉES	ANTI-BIOTIQUE	Concentrations bactériostatiques en µg/ml											
			>200	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,8	0,4	≤0,2
Staphylocoques	15	Thio.	2					2	6	5				
		Chlo.					2		3	6	3	1		
Streptocoques	10	Thio.						1	2	4	3			
		Chlo.						1	2	3	4			
Pasteurella septica	10	Thio.								2	1	1	10	4
		Chlo.								3			10	5
Pasteurella pseudotuberculosis	5	Thio.			4	1			4	1				
		Chlo.												
Brucella	4	Thio.									1	3		
		Chlo.									1	2	1	
E. coli et para. coli	11	Thio.			1	6	2	2						
		Chlo.							7	3	1			
Klebsiella Aérobacter	6	Thio.	1		1		1		2		1			
		Chlo.	1			1			1			2	1	
Proteus	6	Thio.				3		2	1					
		Chlo.					1	1	2	2				
Salmonella	16	Thio.				1	1	7	5	1		1		
		Chlo.							8	7		1		
Shigella	6	Thio.								2	1		3	
		Chlo.							1	2			2	1
Moraxella	2	Thio.	2											
		Chlo.				1	1							
Ps. aéruginosa	5	Thio.		4		1								
		Chlo.		3		1	1							
Listeria	5	Thio.					3	2						
		Chlo.						3	2					
Bact. anthracis et Bacillus A.	8	Thio.				1	3	2	1	1				
		Chlo.							1	7				
Corynebacterium	4	Thio.								3	1			
		Chlo.									4			
Erysipelothrix	6	Thio.						5	1					
		Chlo.						5	1					

Il ressort que l'activité bactériostatique du Thiophénicol est identique à celle du Chloramphénicol sur les streptocoques, *Pasteurella septica*, *Brucella*, *Shigella*, *Pseudomonas* et *Erysipelothrix*, qui jouent un rôle important en pathologie infectieuse vétérinaire. Elle est un peu moindre vis-à-vis des staphylocoques, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Listeria* et *Corynebacteries* et nettement plus faible envers les *Pasteurella pseudotuberculosis*, *Escherichia coli*, *Moraxella* et *Bacterium anthracis*.

D'autre part, A.-L. Courtieu et coll. [3], à l'Institut Pasteur de Lyon, ont étudié l'activité bactériostatique du Thiophénicol et du Chloramphénicol sur 344 souches de bactéries. Leurs conclusions sont les suivantes : « Dans ce travail sont rapportés les résultats obtenus par une technique de dilutions en série sur gélose, de l'action inhibitrice du Thiophénicol vis-à-vis de 344 souches microbiennes, appartenant à une vingtaine de genres ou espèces différents. Ces résultats ont été comparés à ceux fournis par le Chloramphénicol. En général, ce dernier est plus actif, mais les *Bordetella pertussis*, *Shigella sonnei* et les *Lactobacillus* sont plus sensibles au Thiophénicol. L'intérêt de cet antibiotique, dont différents auteurs ont montré les hautes concentrations actives dans les urines, peut être très grand dans le traitement des infections urinaires, mais certaines infections générales à germes très sensibles peuvent être justiciables de son emploi. »

Enfin, Shaffer et coll. [27], expérimentant avec 32 souches de *Salmonella*, ont montré que si le Thiophénicol était moins actif *in vitro* sur ces souches que le Chloramphénicol, son action lui était supérieure *in vivo* sur les volailles et les souris.

2° *Acquisition de la résistance au Thiophénicol et au Chloramphénicol.*

Résistance croisée

Laplassotte et Brunaud [18] ont utilisé la méthode des transferts successifs de 24 h. en 24 h. en bouillon glucosé contenant des quantités croissantes de Thiophénicol ou de Chloramphénicol. Ils ont pu ainsi, à partir de souches initialement sensibles, obtenir des résistances plus ou moins importantes aux deux antibiotiques. Ces expériences ont été faites sur cinq souches : Staphylocoque, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella para B* et bacille du Rouget. Les résultats ayant été sensiblement identiques, nous ne détaillerons ici que l'essai effectué avec *Salmonella para B* (souche E 118). représenté par les courbes de la figure I.

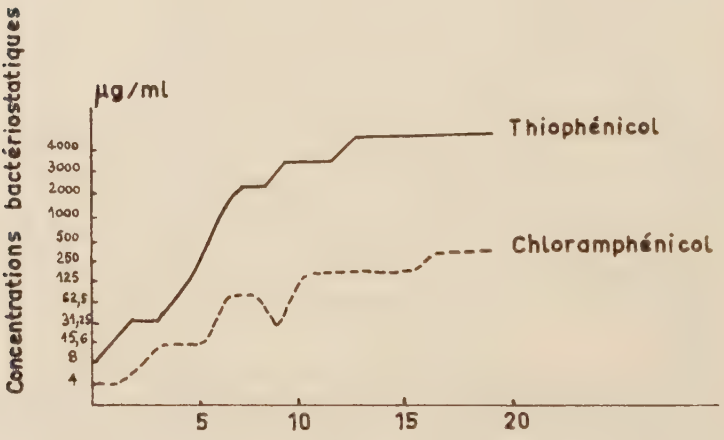


Fig. 1.

Acquisition de la résistance au Thiophénicol et au Chloramphénicol pour *Salm. para β* (souche 118)

On constate que la résistance a été rapidement acquise. surtout pour le Thiophénicol. Les courbes sont de type pénicillinique, avec paliers successifs, comme il est de règle avec le Chloramphénicol (Coffey et coll.) [5]. La souche résistante au Thiophénicol est restée identique à la souche de départ pour les caractères suivants: gram. mobilité, glucose, lactose, saccharose, manitte, indole. rouge de méthyle, acétoine, citrate, SH_2 et urée. Sa croissance était cependant moins rapide.

La souche résistante au Chloramphénicol est devenue incapable d'utiliser le citrate; sa croissance a été nettement ralentie, ainsi que sa mobilité, phénomène qui correspondrait à une perte de l'antigène H (Dulong de Rosnay et coll.) [9]. En même temps les germes apparaissaient plus épais, plus larges.

La sensibilité de la souche utilisée, à d'autres antibiotiques, est donnée par le tableau II.

Tableau II

Sensibilités comparées de S. para B
rendue résistante au Thiophénicol et au Chloramphénicol
et de la souche de départ
vis-à-vis de cinq antibiotiques

ANTIBIOTIQUES	S. PARA B INITIALE	S. PARA B RÉSISTANTE AU THIOPHÉNICOL	S. PARA B RÉSISTANTE AU CHLOR./COL
Pénicilline (U.O./ml).	12,5	> 100	> 100
Streptomycine (µg/ml).	50	25	25
Terramycine (µg/ml).	4	15,6	31,25
Chloramphénicol (µg/ml).	4	500	250
Thiophénicol (µg/ml).	8	> 4 000	1 000

Il y a donc résistance croisée entre le Chloramphénicol et le Thiophénicol. La souche rendue résistante à l'un ou l'autre de ces deux antibiotiques est devenue moins sensible à la Pénicilline et à la Terramycine. La sensibilité à la Streptomycine est restée la même.

Pour les autres souches étudiées, le tableau III résume la valeur de la résistance acquise vis-à-vis de l'antibiotique homologue.

TABLEAU III

Valeur de la résistance acquise homologue au Thiophénicol et au Chloramphénicol pour cinq souches de bactéries

SOUCHES	NOMBRE DE TRANSFERTS	RAPPORT DES CONCENTRATIONS BACTÉRIOSTATIQUES POUR LES SOUCHES RÉSISTANTES ET POUR LES SOUCHES DE DÉPART	
		THIOPHÉNICOL	CHLOR./COL
St. aureus.	28	128	8
K. pneumoniae.	21	1 024	128
P. vulgaris.	16	256	128
S. para B.	20	$\geqslant$ 1 024	64
E. insidiosa.	25	64	16

En conclusion, on constate que la résistance a toujours été plus élevée pour le Thiophénicol que pour le Chloramphénicol et plus facile à obtenir pour les Entérobactéries que pour les germes gram positifs, comme cela a déjà été montré avec le Chloramphénicol (VAISMAN et coll.) [33]. Pour toutes les souches il y a eu résistance croisée entre les deux antibiotiques. Les trois entérobactéries

sont devenues partiellement résistantes à la Pénicilline et à la Terramycine, tout en gardant leur sensibilité à la Streptomycine. Le *Proteus* résistant a perdu sa mobilité et n'a plus cultivé sur le milieu au citrate. Les souches gram positives ont conservé toute leur sensibilité aux autres antibiotiques : Pénicilline, Streptomycine, Terramycine, Erythromycine, Carbomycine, Oléandomycine. Les différentes souches ne se comportent donc pas de la même façon du point de vue de la résistance hétérologue (Vaisman et coll.) [33] et l'acquisition de résistance peut s'accompagner d'une modification des caractères biochimiques et de la morphologie (Coffey et coll.) [5].

B. Études « in vivo »

Chimiothérapie expérimentale

Les résultats obtenus *in vitro* ont été confirmés *in vivo* dans le traitement des maladies expérimentales de la souris et du poussin.

1° *Activité des deux antibiotiques dans le traitement d'une Streptococcie expérimentale de la souris.*

Laplassotte [19] a utilisé sept lots de dix souris pesant de 18 à 22 g. Les animaux ont reçu par voie intrapéritonéale une dose de germes tuant tous les animaux en 24 à 48 heures après l'inoculation. Cette dose consistait en 0,5 ml d'une dilution à 10^{-5} dans du liquide de Tyrode, d'une culture de 24 heures en bouillon ascite de *Streptococcus pyogenes*, groupe A, souche 561 I.P.

Le Thiophénicol et le Chloramphénicol ont été mis en suspension dans une solution à 0,5 pour cent de carboxy-méthyl-cellulose et administrés *per os* par gavage à la sonde. Un premier traitement a été fait aussitôt après l'inoculation et un deuxième le lendemain. en deux prises égales, administrées le matin et le soir.

Les animaux ont été mis en observation pendant dix jours.

Les résultats sont rassemblés dans les graphiques de la *figure 2*, qui expriment la survie des animaux traités en fonction du temps et de la dose administrée. Les courbes sont voisines pour les deux antibiotiques. avec. semble-t-il, une légère différence en faveur du Thiophénicol: mais le calcul statistique de la D.C. 50 (dose curative 50 %) montre que cette différence n'est pas significative.

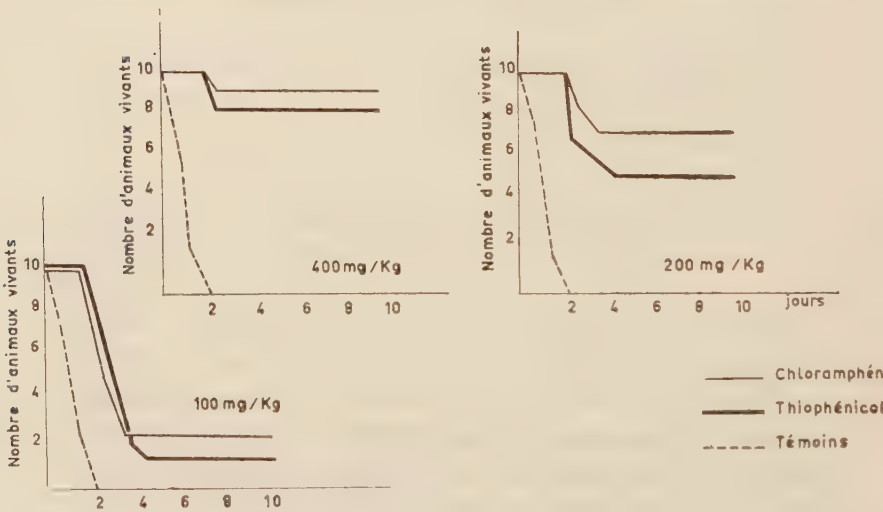


Fig. 2.

Traitement de la Streptococcie expérimentale de la souris par le Thiophénicol et le Chloramphénicol administrés *per os*.

Le Thiophénicol et le Chloramphénicol possèdent donc une activité identique dans le traitement de la streptococcie de la souris.

2° *Activité comparée du Thiophénicol et du Chloramphénicol dans le traitement d'une salmonellose expérimentale du poussin par* Salmonella typhi-murium.

Shaffer et coll. [27] ont provoqué une salmonellose à *S. typhi-murium* par voie orale chez le poussin. Les conditions et les résultats de l'expérience sont résumés dans le tableau IV.

L'antibiotique était administré deux fois par jour (matin et soir) et la durée du traitement, avec la dose la moins élevée, était prolongée au-dessus de dix jours. Le contrôle portait également sur des poussins témoins infectés et non traités ou traités et non infectés.

Tableau IV

Comparaison de l'activité thérapeutique du Thiophénicol et du Chloramphénicol après une infection expérimentale de poussins avec S. typhi-murium 5609 (1).

GROUPE	INFECT°	ANTIBIOTIQUE	MG/KG/J^r	CULTURES A PARTIR DU CLOAQ RAPPORT : CULTURES POSITIVES / NOMBRE D'ANIMAUX 1er JOUR	7^e JOUR	10^e JOUR	13^e JO
A	Orale	T.P.	200	20/20	15/18	14/18(2)	18/1
B	Orale	T.P.	800	20/20	9/19(2)	6/8	7/7
C	—	T.P.	800	0/20	0/17	0/11(2)	1/8
D	Orale	Chlor./col	200	20/20	17/17	17/17(2)	17/1
E	Orale	Chlor./col	800	20/20	8/17(2)	13/17	16/1
F	—	Chlor./col	800	0/20	0/18	0/18(2)	11/17
G	Orale		-	20/20	13/13	11/11	11/1

(1) Dose infectante approximative : $1{,}5 \times 10^3$ de S. vivantes.

(2) Dernier jour du traitement.

(3) Pour des raisons inconnues, il y a eu recrudescence de l'infection décelée par des contrôles tardifs.

De l'étude du tableau IV, il ressort que c'est le Thiophénicol qui a exercé la plus grande activité bactériostatique, résultat assez inattendu si on se rappelle du spectre antimicrobien des deux antibiotiques.

En effet, *S. typhi-murium* a été trouvé sensible *in vitro* à 2.5 µg/ml de Chloramphénicol et seulement à 31.3 µg/ml de Thiophénicol.

De même, des cultures négatives à partir du cloaque des oiseaux traités à la dose de 100 à 400 mg/kg de

Chloramphénicol, deux à quatre fois par jour, n'ont jamais été relevées sur plus de la moitié de ces oiseaux.

Par contre, le Thiophénicol, administré à des doses journalières de 800 à 1 200 mg/kg (en deux ou trois prises dans la journée) et à condition que cette administration soit prolongée pendant une semaine, s'est révélé capable de faire disparaître l'infection intestinale et même une infection généralisée.

Les cultures à partir des oiseaux ayant succombés au cours ou après le traitement, ont donné les mêmes résultats ; par exemple, des 13 poussins du groupe B, présumés morts par surdosage de Thiophénicol, 11 cultures à partir du contenu intestinal et 9 à partir de sang du cœur, ce sont montrées négatives pour la *Salmonella* ; par contre, parmi les cultures faites à partir de 4 poussins morts dans le groupe E (l'équivalent du groupe B), une seule a été négative.

Cependant, d'une façon générale, la marge de tolérance a été plus large pour le Chloramphénicol que pour le Thiophénicol.

Enfin, citons que, dans quelques cas d'infection expérimentale du poussin avec neuf autres espèces de *Salmonella*, le Thiophénicol s'est révélé capable de juguler les phénomènes locaux (intestinaux) et généraux de la maladie expérimentale.

En résumé, le Thiophénicol n'est pas tout à fait un agent chimiothérapique idéal contre les Salmonelloses. Néanmoins, il est évident que cet antibiotique peut être utile dans certaines infections « difficiles » ordinairement résistantes aux agents antibiotiques courants.

CHAPITRE III

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

A. Toxicité aiguë

Toxicité aiguë du Chloramphénicol et du Thiophénicol chez le rat adulte et nouveau-né

Après les accidents toxiques provoqués par le Chloramphénicol chez les enfants nouveau-nés et les prématurés, Michael, Giesel et Sutherland [22] ont montré, expérimentalement, la toxicité du Chloramphénicol sur le rat nouveau-né et adulte.

Ils concluent à la haute toxicité du Chloramphénicol pour le nouveau-né, toxicité 14 fois plus grande que chez l'adulte. La même chose a été montrée chez la souris (Kent et coll.) [17].

L'hypothèse émise pour expliquer cette différence est que le nouveau-né ne possède pas l'enzyme nécessaire pour dégrader et éliminer le Chloramphénicol, ses fonctions hépatiques et rénales étant moins actives que chez l'adulte (Fouts et coll.) [13].

Brunaud et coll. [2] ont repris le travail de Michael sur le rat en comparant le Chloramphénicol au Thiophénicol ; ils suivent un protocole voisin de celui de Michael ; ils utilisent des rats blancs âgés de moins de 24 heures qui reçoivent par voie sous-cutanée des doses de 200, 350, 500, 750, 1 000 et 1 500 mg/kg de Chloramphénicol ou de Thiophénicol, en solution dans le propylène glycol à 50 %. Les animaux, pesant 5 à 7 g, ont reçu des volumes de solution de 0,1 à 0,14 ml (0,1 ml pour 5 g de poids).

Chaque portée a été divisée en trois lots : le premier a reçu le Chloramphénicol, le deuxième le Thiophénicol et le troisième le même volume de solvant pour confirmer son innocuité à cette dose et pour pouvoir tenir compte des morts dues aux manipulations. Les animaux étaient ensuite remis avec leur mère et observés tous les jours pendant trois jours. Les résultats sont rassemblés dans le tableau V.

Tableau V

Toxicité aiguë sous-cutanée du Chloramphénicol et du Thiophénicol chez le rat nouveau-né

TÉMOINS SOLVANT			CHLORAMPHÉNICOL			THIOPHÉNICOL		
NOMBRE ANIMAUX	NOMBRE MORTS	DOSE (MG/KG)	NOMBRE ANIMAUX	NOMBRE MORTS	MORTALITÉ CORRIGÉE P. 100	NOMBRE ANIMAUX	NOMBRE MORTS	MORTALITÉ CORRIGÉE P. 100
20	0	200	21	0	0	19	0	0
21	0	350	23	2	8,7	22	1	4,5
30	2	500	30	10	28,6	26	0	0
29	1	750	27	18	65,4	26	0	0
29	1	1 000	30	26	86,2	30	3	6,9
28	1	1 500	28	28	100	28	15	51,8

Il est clair que le Thiophénicol est beaucoup moins toxique pour le rat nouveau-né que le Chloramphénicol : ce dernier a une D.L. 50 voisine de 650 mg/kg (calculée par la méthode graphique), alors que pour le Thiophénicol, elle est de 1 500 mg/kg.

Les deux antibiotiques ont été également administrés à des rattes adultes de la même origine et pesant 200 à 250 g. Les injections ont été faites par voie sous-cutanée et par voie intrapéritonéale. L'observation a duré trois jours. Le tableau VI rend parfaitement compte des résultats, ainsi que des conditions dans lesquelles l'expérience a été faite.

Tableau VI

Toxicité aiguë sous-cutanée et intrapéritonéale du Chloramphénicol et du Thiophénicol chez le rat adulte

VOIE	SOLVANT	DOSES (G/KG)	CHLORAMPHÉNICOL			THIOPHÉNICOL		
			NOMBRE ANIMAUX	NOMBRE MORTS	MORTALITÉ P. 100	NOMBRE ANIMAUX	NOMBRE MORTS	MORTALITÉ P. 100
S.C.	Eau gommée à 5 % (1 ml/100 g)	4	10	0	0	10	0	0
		6	10	0	0	10	0	0
		8	10	0	0	10	0	0
	Propylène-glycol (1,4 ml/ 100 g)	5	20	1	5	20	0	0
I.P.	Eau gommée à 5 % (1 ml/100 g)	0,500	10	0	0			
		0,750	10	1	10			
		1	10	4	40	10	0	0
		2	10	8	80			
		2,5	10	10	100	10	0	0
		3	10			10	0	0
		4	10	10	100	10	2	20
		5	10			10	2	20
		6	10			10	8	80
	Propylène-glycol 0,5 ml/ 100 g)	0,750	10	0	0	10	0	0
		0,400	20	0	0			
		0,450	26	12	46			
		0,500	20	13	65	10	0	0
		0,550	15	15	100			
		0,750	10	10	100			
		1	10	10	100	10	0	0

Il ressort que, par voie sous-cutanée, les deux antibiotiques sont pratiquement atoxiques. Par contre, par voie intrapéritonéale, le Thiophénicol est beaucoup moins toxique que le Chloramphénicol.

En suspension dans l'eau gommée, la D.L. 50 du Chloramphénicol est de 1 325 mg/kg et celle du Thiophénicol de 5 300 mg/kg, soit quatre fois plus faible. En solution dans le propylène-glycol, le Chloramphénicol a une D.L. 50 de 470 mg/kg; sa D.L. 100 est de 550 mg/kg, alors qu'avec le Thiophénicol, il n'y a aucun mort à 1 g/kg.

Comme pour les rats nouveau-nés, des doses supérieures n'ont pu être administrées, car le Thiophénicol n'est pas soluble dans le propylène-glycol à des concentrations plus fortes.

Conclusion

Si le Chloramphénicol et le Thiophénicol se montrent plus toxiques pour le nouveau-né que pour l'adulte, le Thiophénicol est, dans tous les cas, nettement moins toxique que le Chloramphénicol.

B. Absorption - Excrétion

Laplassotte et Brunaud [18, 19] ont étudié l'élimination urinaire et les concentrations dans le sang et la bile du Thiophénicol et du Chloramphénicol, après administration orale et parentérale, chez le chien.

1° *Administration orale*

Les expériences d'absorption digestive ont été réalisées sur le chien chloralosé. Une trachéotomie est pratiquée, puis des fistules avec des cathéters en polyéthylène, d'une part des deux uretères, d'autre part du cholédoque après ligature du canal cystique et isolement de la vésicule biliaire. L'antibiotique est alors introduit directement dans le duodénum pour éviter sa stagnation dans l'estomac des animaux anesthésiés.

L'urine et la bile étaient recueillies dans des éprouvettes graduées que l'on changeait toutes les heures, en notant le volume excrété.

En même temps, la jugulaire était ponctionnée et le sang recueilli sur héparine était aussitôt centrifugé.

Les concentrations de Thiophénicol et de Chloramphénicol ont été déterminées dans le plasma, la bile et l'urine par une méthode bactériologique, celle de diffusion horizontale en gélose (CHABBERT et coll.) [6] avec comme germe test la souche de *Sarcinea lutea* ATCC 9341.

Les deux antibiotiques ont été administrés chacun à six chiens, à la dose de 70 mg/kg en une seule prise. Ils ont été titrés dans le plasma et l'urine des six chiens de chaque série et dans la bile pour quatre chiens seulement. Les titrages ont été faits toutes les heures pendant huit heures suivant l'administration, ainsi qu'au bout de trente minutes dans le plasma.

Les courbes moyennes des concentrations obtenues avec les deux antibiotiques sont représentées sur les graphiques de la figure 3.

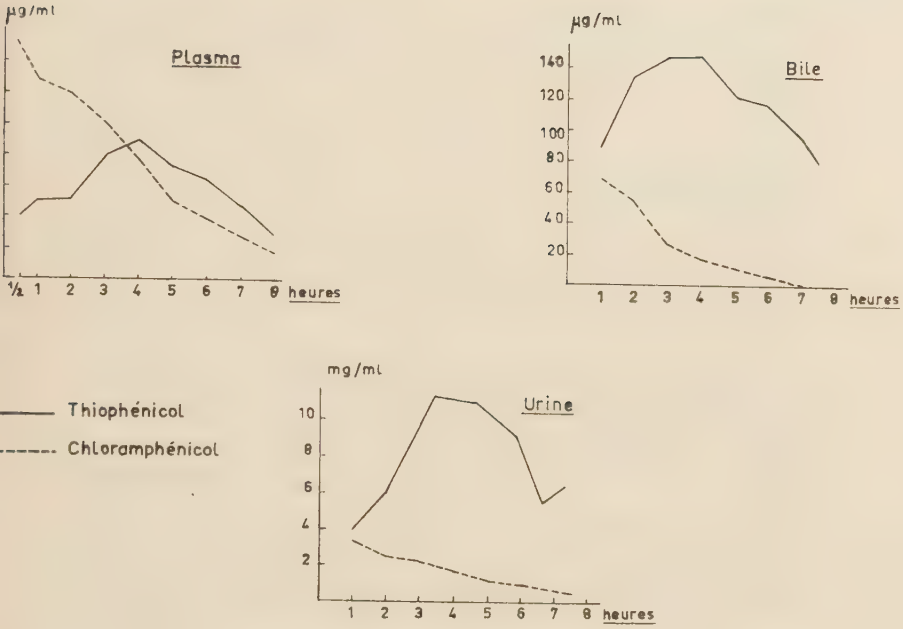


Fig. 3.

Concentrations moyennes du Thiophénicol et du Chloramphénicol dans le plasma (6 chiens), la bile (4 chiens) et l'urine (6 chiens) après administration d'une dose unique de 70 mg/kg.

Le Thiophénicol est plus lentement absorbé que le Chloramphénicol : son taux sanguin maximum n'est atteint qu'en trois à quatre heures et sa valeur est moindre.

De nombreux travaux ont montré que le Chloramphénicol était éliminé par la bile [10, 14, 15] et surtout par l'urine [7, 14, 15, 20, 24, 28, 31, 34, 36], mais en grande partie sous forme de dérivés inactifs (Glazko et coll.) [16].

Il n'en est pas de même pour le Thiophénicol, qui a donné des concentrations biliaires et urinaires très supé-

rieures, bien que les taux sanguins soient plus faibles. Les taux urinaires obtenus, vraiment énormes, n'ont pas de valeur en eux-mêmes, car la diurèse des chiens anesthésiés et à jeun a été faible, de l'ordre de 5 à 10 ml par heure, mais ils permettent de comparer l'élimination des deux antibiotiques.

On retrouve, en moyenne, dans la bile, 0,2 % du Chloramphénicol administré et 0,57 % du Thiophénicol, soit 2,8 fois plus.

Les quantités éliminées par l'urine représentent 8.30 % de la dose administrée pour le Chloramphénicol et 38 % pour le Thiophénicol, soit 4,6 fois plus. Encore faut-il souligner que les expériences n'ont duré que huit heures, temps au bout duquel le Chloramphénicol, absorbé très vite, a presque disparu de l'organisme, alors que les concentrations en Thiophénicol sont encore importantes.

Ces chiffres sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus chez l'homme avec le Chloramphénicol, dont on retrouve à peine 10 % sous forme active dans l'urine et avec le Thiophénicol, dont un essai effectué sur cinq volontaires humains (Trivellato et coll., Vettori et coll.) [30, 35] a montré le passage par le rein de 30 à 50 % de la quantité ingérée.

En résumé, le métabolisme du Thiophénicol est nettement différent de celui du Chloramphénicol. Bien que plus lentement absorbé que le Chloramphénicol, il présente sur ce dernier l'avantage d'être éliminé sous une forme bactériologiquement active et de donner ainsi des concentrations biliaires et surtout urinaires bien supérieures. Ce résultat expérimental a été confirmé en Médecine humaine par les très bons résultats obtenus

avec le Thiophénicol dans le traitement des infections urinaires (Palliez et coll., Truc et coll.) [25, 32].

2° *Administration parentérale*

La voie utilisée a été la voie intramusculaire. L'expérimentation a été menée suivant le même protocole que celui décrit lors de l'absorption digestive. Les concentrations de Thiophénicol et de Chloramphénicol ont été déterminées dans le plasma et l'urine par la même méthode bactériologique [6] avec comme germe test *Sarcinea lutea* ATCC 9341, sauf pour le Thiophénicol dans le plasma, où une souche plus sensible a été utilisée : *Klebsiella pneumoniae* E 155.

Pour chaque antibiotique, deux chiens de 15 à 20 kg ont reçu une injection intramusculaire de 100 mg/kg, soit 1 ml/kg d'une suspension huileuse à 10 %, les deux antibiotiques étant peu solubles dans l'eau.

Les courbes moyennes des concentrations obtenues dans le plasma et l'urine avec les deux antibiotiques, sont représentées par les graphiques des figures 4 et 5.

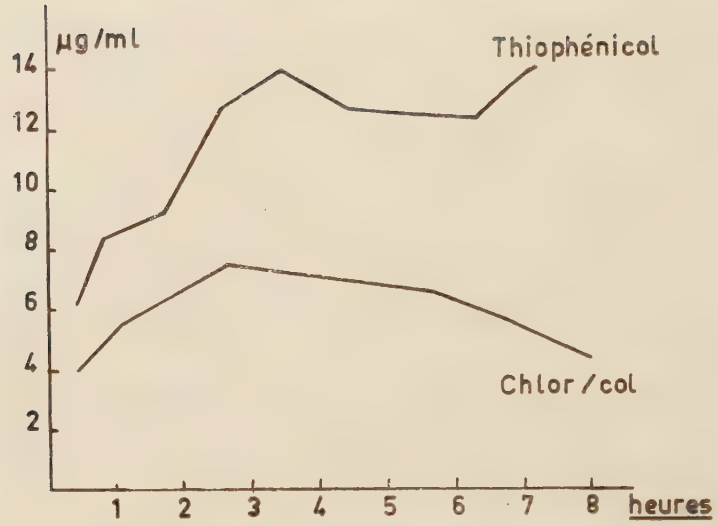


FIG. 4.

Concentrations plasmatiques moyennes de Thiophénicol et de Chloramphénicol après administration I.M. d'une dose unique de 100 mg/kg chez le chien.

FIG. 5.

Concentrations urinaires moyennes de Thiophénicol et de Chloramphénicol après administration I.M. d'une dose unique de 100 mg/kg chez le chien.

Tous deux sont à une concentration convenable dans le sang trente minutes après l'injection et le maximum est atteint en trois à quatre heures, pour diminuer légèrement ensuite. On note des taux presque deux fois plus élevés avec le Thiophénicol qu'avec le Chloramphénicol. Huit heures après l'injection, les taux sériques sont encore élevés, ce qui prouve l'effet prolongé des préparations injectées. Dans l'urine, les concentrations en Thiophénicol sont *énormes*, alors que celles en Chloramphénicol actif sont faibles, ce dernier étant éliminé à 90 % sous forme de dérivés inactifs. La quantité excrétée par le rein en huit heures par rapport à la dose administrée a été de 24,2 % pour le Thiophénicol et de 1,76 % pour le Chloramphénicol, soit 13,7 fois moins.

Les deux antibiotiques sont loin d'être complètement éliminés au bout des huit heures, comme l'indique l'allure des courbes. Pour confirmer cette persistance dans le sang, un nouveau chien a reçu la même dose de Thiophénicol et sa concentration sanguine a été mesurée 16, 20 et 24 heures après l'injection. Des taux respectifs de 3.2. 3,2 et 2,9 µg/ml ont été trouvés.

En résumé, le Thiophénicol injecté par voie intramusculaire en suspension chez le chien, donne des concentrations sanguines et surtout urinaires bien supérieures à celles obtenues avec le Chloramphénicol dans les mêmes conditions.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES

ESSAIS CLINIQUES DU THIOPHÉNICOL

Nos essais thérapeutiques ont, volontairement, portés sur quelques cas bien caractéristiques de la pathologie du jeune animal, tout au moins en ce qui concerne les Équins et les Bovins.

Nous avons utilisé une forme injectable de Thiophénicol en suspension fluide à 10 pour cent et des comprimés dosés à 250 mg de produit actif.

Équins

Il nous a paru intéressant d'essayer le Thiophénicol essentiellement dans le traitement de l'omphalophlébite du poulain.

Dans la région où nous avons opéré, les confrères praticiens étaient, depuis des années, vraiment désarmés contre l'infection ascendante que faisait le poulain, à partir d'un cordon ombilical non ou mal cicatrisé, avec persistance du canal de l'ouraque.

D'une manière générale, le malade succombait soit par suite d'une septicémie ou pyocémie avec abcès multiples, dans les trois ou quatre jours suivant la naissance; soit un peu plus tardivement, par suite d'une néphrite aiguë,

accompagnée de cystite et d'hépatite; signalons, également, les atteintes articulaires à point de départ ombilical.

Aucun antibiotique précédemment employé n'a permis des guérisons aussi spectaculaires et — dans les cas les moins heureux — des survies aussi prolongées que le Thiophénicol.

OBSERVATION 1

Date. — Le 15 avril 1961.

Propriétaire. — M. B..., à Oizon (Cher).

Animal. — Poulain de 15 heures, pesant 55 kg environ.

Commémoratifs. — N'a montré aucune vigueur et ne s'est pas levé pour tèter.

Symptômes. — L'animal reste volontiers couché. A la palpation du cordon ombilical, nous décelons une grosse hypertrophie des vaisseaux ombilicaux nettement individualisés, laissant présager une non-cicatrisation du cordon, avec les complications habituelles possibles.

Diagnostic. — Omphalite.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — *a*) Injection intramusculaire de :

Prednisolone : 62,5 mg.

Chlorhydrate de Tétracycline à 2,5 % : 30 ml.

Thiocyanate d'Erythromycine à 5 % : 10 ml.

b) *Per os* : Sigmamycine comprimés à 0,25 g : 3 comprimés par jour, pendant 4 jours.

Suites. — Le lendemain, le poulain commence à aller mieux et peu à peu tout paraît rentrer dans l'ordre.

Quinze jours plus tard, l'animal fait une rechute. Il présente une diarrhée profuse et boite des postérieurs. Du pus mélangé à de l'urine s'écoule par le cordon.

Nous décidons d'entreprendre un traitement avec le Thiophénicol, administré par voie parentérale : 25 ml en injection intrapéritonéale et 36 comprimés, *per os*, à raison de 6 par jour, pendant 4 jours, en diminuant ensuite de 1 par jour. Nous avons complété ce traitement par une antisepsie locale au Violet de Gentiane en suspension dans du propylène-glycol, en injection directe dans la lumière du cordon non cicatrisé.

Au bout d'une semaine notre malade est guéri.

OBSERVATION 2

Date. — Le 21 avril 1961.

Propriétaire. — M. R..., à Vailly (Cher).

Animal. — Poulain de 1 jour.

Commémoratifs. Symptômes. Diagnostic. Pronostic. Traitement. — Identiques à ceux de l'observation n° 1.

Suites. — Quinze jours plus tard, l'animal rechute de la même façon que notre malade de l'observation 1. Il est traité uniquement à la Tétracycline : 20 ml en intrapéritonéale et, *per os*, de comprimés de Tétracycline-Trisulfazine :

Tétracycline : 0,0625 g.

Sulfamérazine
Sulfadimérazine
Sulfadiazine
} aa : 0,833 g.

Il succombe le 17e jour.

OBSERVATION 3

Date. — Le 13 mai 1961.

Propriétaire. — M. L... à Barlieu (Cher).

Animal. — Poulain de 3 semaines.

Commémoratifs. — Il boite depuis quelques jours.

Symptômes. — L'animal présente, en effet, une boiterie au niveau du train postérieur et manque visiblement de

souplesse dans son allure générale. Cependant, malgré un examen attentif, aucun signe local, articulaire n'est décelé.

Diagnostic. — Suspicion d'hypovitaminose classique avec décalcification.

Pronostic. — Bénin.

Traitement. — Classique à base de vitamines A, D, et du calcium.

Suites. — Le 17 mai : la boiterie et la raideur s'aggravent toujours, sans aucun signe articulaire visible. A l'examen de l'ombilic, un abcès est décelé mais aussi un deuxième abcès en voie de formation est constaté au niveau de la cuisse.

Le malade reçoit :

Chlorhydrate de Tétracycline à 2,5 % : 30 ml en intramusculaire.

Propidon : 4 ml.

Bipénicilline : 2 millions d'unités matin et soir pendant 2 jours.

Trisulfazine-Tétracycline comprimés : 9 comprimés par jour (3 + 3 + 3) pendant 6 jours.

Le 21 mai : aucune amélioration. L'administration de comprimés de Trisulfazine-Tétracycline est suspendue. Nous injectons 25 ml de Thiophénicol par voie intrapéritonéale et prescrivons 36 comprimés *per os* à raison de 6 par jour (2 + 2 + 2) pendant 4 jours, en diminuant ensuite de un par jour.

Le 27 mai : état stationnaire. Néanmoins, nous avons l'impression que la boiterie a légèrement diminué. Nous ponctionnons l'abcès de la cuisse, d'où s'écoulent 2 litres de pus environ.

Le malade a survécu jusqu'au 3 juillet, donc presque un mois et demi, après l'institution d'un traitement au Thiophénicol.

A notre avis, des lésions anatomiques très importantes, n'ont pas permis la survie de l'animal.

OBSERVATION 4

Date. — Le 23 mai 1961.

Propriétaire. — M. M... à Blancafort (Cher).

Animal. — Poulain de 15 jours.

Symptômes. — Boiterie légère. Anorexie et diarrhée importante. Le nombril est anormalement gros et dur à la palpation et laisse écouler quelques gouttes d'urine.

Diagnostic. — Omphalite avec persistance du canal de l'ouraque et diarrhée très probablement, d'origine hépatique, le foie ayant été atteint par voie ascendante, à partir de l'ombilic infecté.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — 25 ml de Thiophénicol par voie intrapéritonéale et 30 comprimés *per os,* à raison de 6 comprimés par jour et le reste en 3 jours, en diminuant de 1 par jour.

Suites. — Favorables, l'animal se rétablit progressivement.

OBSERVATION 5

Date. — Le 12 juin 1961.

Propriétaire. — M. R... à Pierrefitte-ès-Bois (Loiret).

Animal. — Pouliche depuis 3 semaines, ayant résistée aux antidiarrhéiques banaux.

Commémoratifs. — Diarrhée depuis trois semaines, ayant résisté aux antidiarrhéiques banaux.

Symptômes. — Diarrhée. Péritonisme léger à la pression. Mictions fréquentes et peu abondantes. Cordon ombilical volumineux, induré, et non cicatrisé.

Diagnostic. — Omphalite avec atteinte consécutive du foie et de la vessie.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — 30 ml de Thiophénicol par voie intrapéri-

tonéale et 30 comprimés, *per os,* à raison de 5 par jour pendant 6 jours.

Suites. — Guérison complète.

OBSERVATION 6

Date. — Le 8 février 1962.

Propriétaire. — M. D... à Oizon (Cher).

Animal. — Poulain de 1 jour.

Commémoratifs. — Mise-bas laborieuse. Le poulain tète mal et se lève difficilement.

Symptômes. — Le nombril saigne encore légèrement.

Diagnostic. — Suspicion d'une omphalite très proche.

Traitement. — Injection intramusculaire de :

Chlorhydrate de Tétracycline à 2,5 % : 30 ml.

Thiocyanate d'Erythromycine à 5 % : 10 ml.

Per os: Sigmamycine comprimés à 0,25 g: 3 par jour pendant 4 jours.

Suites. — Le 9 février : nous revisitons notre malade. Tout va bien. Le 16 février : rechute avec très grosse infection ombilicale et une arthrite du jarret gauche. Nous injectons par voie intrapéritonéale 30 ml de Thiophénicol et 15 ml d'Erythromycine.

Per os, nous prescrivons 32 comprimés de Thiophénicol, à raison de 6 par jour pendant 3 jours et le reste en 4 jours (5-4-3-2). Dans les jours qui suivent, l'état de l'animal semble s'améliorer, sauf en ce qui concerne l'arthrite.

Le 26 février : nous sommes de nouveau appelé, car le malade semble rechuter. Effectivement, l'animal est de nouveau abattu et l'infection ombilicale, dont l'évolution semblait momentanément stoppée, recommence. Nous répétons le traitement au Thiophénicol par voie parentérale et *per os,* à la même posologie.

Le 3 mars : infection ombilicale et arthrite ont regressé. Par contre, l'animal présente cette fois-ci, un décollement épiphysaire de l'antérieur droit avec, bien entendu, une suppression totale de l'appui. Nous faisons un plâtre sur le membre malade et l'animal marche de nouveau normalement, 5 à 6 jours plus tard.

Le 20 mars : nouveau décollement épiphysaire, mais sur le postérieur gauche cette fois-ci. Même conduite thérapeutique. Le malade n'a plus rechuté par la suite.

OBSERVATION 7

Date. — Le 21 février 1962.

Propriétaire. — M. M... à Oizon (Cher).

Animal. — Poulain de 15 jours.

Commémoratifs. — Paraît mal en point, et tète mal.

Symptômes. — Nous relevons uniquement un nombril non cicatrisé avec persistance du canal de l'ouraque.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — Injection intramusculaire : Prednisolone : 62,5 mg.

Injection intrapéritonéale : Tétracycline à 2,5 % : 30 ml. Erythromycine à 5 % : 10 ml.

Per os : Sigmamycine comprimés : 3 par jour pendant 4 jours.

Antisepsie locale :

Violet de Gentiane, en suspension dans le propylèneglycol.

Suites. — Le 1er mars : le malade urine toujours par le nombril et présente, en plus, des signes de cystite aiguë : mictions fréquentes et douloureuses et urines légèrement teintées en rouge. Nous le traitons exclusivement au Thiophénicol : 30 ml en injection intrapéritonéale et 42 compri-

més *per os,* à raison de 6 par jour pendant 5 jours et le reste de la dose en 3 jours (5-4-3).

La guérison est complète et définitive.

OBSERVATION 8

Date. — Le 6 mars 1962.

Propriétaire. — M. T... à Pierrefitte-ès-Bois (Loiret).

Animal. — Poulain de 4 jours.

Symptômes. — L'animal paraît faire un début de rachitisme : il éprouve des difficultés à se tenir debout et les articulations paraissent gonflées; le cordon est gros, induré, et il y a persistance du canal de l'ouraque. Enfin, on constate la présence d'un abcès en cours de formation entre les cruraux.

Diagnostic. — Omphalite ayant été le point de départ d'une infection ascendante (abcès).

Pronostic. — Grave.

Traitement. — Injection intramusculaire :

Prednisolone : 62,5 mg.

Terramycine : 0,5 g pendant 2 jours.

Injection intrapéritonéale : 20 ml de Thiophénicol.

Per os : 36 comprimés de Thiophénicol; 6 par jour pendant 4 jours et le reste en 3 jours (5-4-3).

Antisepsie locale : au Violet de Gentiane en suspension dans le propylène-glycol.

Nous procédons à la ponction de l'abcès crural en vue d'un envoi de prélèvement de pus à l'Institut Pasteur. La réponse nous parvient quelques jours plus tard : Streptocoque.

Suites. — Le 16 mars : l'état est stationnaire. Nous injectons 30 ml de Thiophénicol en intrapéritonéale et prescrivons 42 comprimés *per os* : 6 par jour pendant 5 jours et le reste en 3 jours (5-4-3).

Le 1er avril : guérison spectaculaire sans aucune séquelle.

OBSERVATION 9

Date : le 3 avril 1962.

Propriétaire : M. T..., « Les Rats » à Concressault (Cher).

Animal. — Poulain de 15 jours.

Commémoratifs. — Depuis une semaine l'animal tète très mal et éprouve de grosses difficultés à se tenir debout. Le propriétaire, pensant à une décalcification, lui fait absorber un complexe vitaminé aux antibiostiques et des gouttes d'une solution huileuse de vitamines A, D et E.

Symptômes. — Suppression d'appui du postérieur gauche et difficulté d'appui du postérieur droit avec, comme conséquence, une station debout extrêmement pénible. Le relever est impossible sans aide.

A l'examen attentif de l'appareil locomoteur, nous décelons une fracture de la base du canon gauche avec hématome supposé infecté, alors qu'une ponction donnera un pus sanguinolant, bactériologiquement stérile.

Une arthrite du boulet postérieur droit.

L'examen de l'abdomen nous révèle un début de péritonite avec léger tympanisme et un cordon ombilical infecté.

Pronostic. — Très sombre.

Traitement. — La fracture est plâtrée. Nous injectons 30 ml de Thiophénicol en I.P. et prescrivons 6 comprimés par jour pendant 8 jours; l'injection I.P. est renouvelée deux fois : 2 jours et 4 jours plus tard. Le traitement *per os* est interrompu pendant 48 heures par manque de produit, puis repris à la même dose pour une durée de 8 jours supplémentaires.

Suites. — Amélioration nette de l'état général; le poulain tète normalement, soutenu debout. Malheureusement, la jument mange le plâtre et la fracture close du début se transforme en fracture ouverte.

Le poulain succombe trois jours plus tard.

⁂

OBSERVATION 10

Date. — Le 29 mars 1962.

Propriétaire. — M. M... à Julien-d'Oizon (Cher).

Animal. — Poulain de 3 semaines.

Commémoratifs. — Le malade boite et s'alimente mal.

Symptômes. — Arthrite de la hanche postérieure gauche. Mictions par le cordon, lequel d'ailleurs paraît légèrement infecté.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — 25 ml de Thiophénicol et 25 ml d'Erythromycine en I.P.; 62,5 mg de Prednisolone en intramusculaire et 6 comprimés par jour pendant 4 jours de Thiophénicol *per os.*

Suites. — Guérison sans séquelles.

Bovins (Veaux)

I. *Affections digestives*

OBSERVATION 1

Date. — Le 18 avril 1962.

Propriétaire. — M. F..., au Bertrand à Argent (Cher).

Animaux. — Deux veaux Charollais : un âgé de 4 jours et l'autre de 6 jours.

Commémoratifs et antécédents. — Diarrhée grave. Il faut signaler que, dans cette étable, 4 autres veaux ont été auparavant, soignés pour Septicémie (diarrhée dans les trois premiers jours), avec succès. La thérapeutique utilisée dans ces cas était à base de : Tétracycline 30 ml de suspension à 2,5 % en intrapéritoneale et 3 dragees de « Tétracycline-acide citrique » (250 mg-1 g) *per os* par jour pendant 4 jours.

Erythromycine à 5 % : 20 ml en I.P. également.

Prednisolone : 62,5 mg en intramusculaire.

Le premier de nos malades actuels fut traité de la même façon mais sans aucune amélioration au bout de 2 jours. Chez le second, nous avons essayé un traitement différent : 30 ml de Terramycine et la même dose d'Erythromycine en intrapéritonéale, 62,5 mg de Prednisolone en intramusculaire et 12 dragées de Terramycine *per os*, en deux fois. Aucune amélioration au bout de 2 jours également.

Symptômes. — Les malades sont abattus, anorexiques et présentent une diarrhée profuse, de couleur jaune-verdâtre, probablement d'origine colibacillaire, étant donné que des prélèvements effectués auparavant et sur d'autres malades, dans la même étable, avaient révélé la présence de colibacilles dans les excréments.

Traitement. — Après les échecs des autres médications, nous traitons au Thiophénicol : 25 ml en intrapéritonéale et 3 comprimés par jour pendant 4 jours. Nous y ajoutons 25 ml d'Erythromycine à 5 % en intrapéritonéale également.

Suites. — L'amélioration est nette au bout de 48 heures et la guérison survient au bout de 4 jours environ.

⁂

OBSERVATION 2

Date. — Le 3 avril 1962.

Propriétaire. — M. F... à La Veau-Vise, Menetou-Ratel (Cher).

Animal. — Veau Charollais de 2 jours.

Commémoratifs et antécédents. — Il s'agit d'une étable où sévit la « Septicémie » de façon suraiguë. Les pertes sont nombreuses tous les ans. Des traitements divers ont été essayés, notamment à base de Terramycine, Chloramphénicol, Furadoïne (Furax), etc., mais sans aucun résultat.

Symptômes. — Le malade pour lequel nous sommes appelés, présente de la diarrhée profuse et un état général très affecté. La température est de 41°C.

Traitement. — Nous traitons à la Tétracycline-Erythromycine-Prednisolone (voir observation précédente).

Suites. — Aucun résultat encourageant au bout de 48 heures. Nous décidons d'essayer le Thiophénicol : 25 ml en intrapéritonéale et 4 comprimés par jour et comme traitement complémentaire : 25 ml d'Erythromycine en I.P. également et 62,5 ml de Prednisolone en intramusculaire.

Nous notons une légère amélioration au bout de 2 jours, puis le malade rechute. En dernier ressort, nous essayons la Colimycine : 1 500 000 unités en intramusculaire et 500 000 unités *per os*. L'animal succombe le lendemain.

Autopsie. — Nous décelons des foyers discrets de broncho-pneumonie et de nombreuses pétéchies sur le cœur; une hépatite avec traînées de décoloration en surface et des canaux biliaires dilatés et sclérosés à la coupe; de l'entérite aiguë; de la néphrite et de la cystite purulentes; un abcès ombilical; des thromboses au niveau des artères iliaques externes, sur environ 10 cm de longueur.

Les cultures bactériologiques à partir des organes lésés et les antibiogrammes consécutifs, faits à la D.S.V. du Cher, ont révélé la présence de colibacilles, résistants à tous les antibiotiques, sauf à la Colimycine (!).

Des examens sérologiques sur le sérum de toutes les vaches de l'étable, sont en cours, pour recherches de Vibrions, Brucellas, Rickettsies, Leptospires, éventuels.

OBSERVATION 3

Date. — Le 29 mars 1962.

Propriétaire. — M. C..., au Péage, Dampierre-en-Crot (Cher).

Animal. — Veau Charollais de 8 jours.

Commémoratifs. — Diarrhée.

Symptômes. — Début de diarrhée « septicémique » jaunâtre, avec un cordon ombilical indemne et un état général ne paraissant pas encore très affecté.

Traitement. — Au Thiophénicol *per os*, 3 comprimés par jour, pendant 2 jours, écrasés dans de l'eau de riz.

Suites. — Guérison complète.

OBSERVATION 4

Date. — Le 9 avril 1962.

Propriétaire. — M. R..., au Moulin-Neuf, à Ivoy-le-Pré (Cher).

Animal. — Veau Charollais de 10 jours.

Commémoratifs. — Forte diarrhée depuis 6 jours. Déjà traité pendant 4 jours à la Terramycine : 20 ml en intrapéritonéale et 3 dragées par jour, sans résultat notable.

Symptômes. — Diarrhée profuse, jaune-verdâtre et abcès ombilical en voie de formation. Etat général moyennement affecté.

Traitement. —

30 ml de Thiophénicol en intrapéritonéale.

25 ml d'Erythromycine en intrapéritonéale.

62,5 mg de Prednisolone en intramusculaire.

3 comprimés de Thiophénicol par jour pendant 4 jours.

Suites. — Mort au bout de 48 heures.

⁂

OBSERVATION 5

Date. — Le 2 avril 1962.

Propriétaire. — M. C..., à Mary, Vailly-sur-Sauldre (Cher).

Animaux. — 2 veaux Frisons, le premier âgé de 8 jours et le second de 3 semaines.

Commémoratifs. — Tètent très mal et « souffrent du ventre » ...

Symptômes. — Le premier présente une diarrhée de couleur sombre, assez liquide et un gros cordon ombilical.

Par contre, le second est constipé et présente un abcès ombilical volumineux.

Traitement. — Tous les deux reçoivent : 30 ml de Thiophénicol par voie I.P., 62,5 mg de Prednisolone par voie I.M. et 4 comprimés par jour de Thiophénicol, *per os*.

Nous ponctionnons l'abcès ombilical du second veau et une antisepsie locale du cordon à base de teinture d'iode est pratiquée sur les deux.

Suites. — Guérison, sans séquelles, au bout de 3 jours.

⁂

OBSERVATION 6

Date. — 11 mars 1962.

Propriétaire. — M. S..., à Coupelle-Vieille (P.-de-C.).

Animaux. — 3 veaux : un de race Flamande, âgé de quatre jours, pensant environ 50 kg et deux autres de race Frisonne Pie-Noire, âgés de 15 jours et 1 mois et demi respectivement.

Commémoratifs. — Un quatrième veau, Frison du même âge que le premier, est déjà mort quelques heures avant notre arrivée.

Les animaux étaient malades depuis 24 heures, présentant de l'abattement, anorexie et diarrhée.

Symptômes. — Le plus jeune veau présente un état général sérieusement affecté. Il est couché, prostré, l'œil enfoncé dans l'orbite, la conjonctive légèrement décolorée. Pas de signes respiratoires et le nombril paraît normal. Par contre, nous constatons une diarrhée abondante, séreuse, de couleur blanchâtre (que l'on attribue généralement à des germes Gram-négatifs, à prédominance colibacillaire). La température est de 41,2°C.

Les deux autres malades paraissent beaucoup moins affectés mais leur diarrhée est, quantitativement, aussi sévère; quant à sa coloration, elle est sombre, ce qui constitue selon nos constatations, un pronostic plus favorable.

Diagnostic. — Entérite infectieuse aiguë (« Septicémique ») classique chez les jeunes veaux.

Pronostic. — Sévère pour le premier malade, assez favorable pour les deux autres.

Traitement. — Au Thiophénicol, exclusivement.

Le Flamand en reçoit 15 ml par voie I.P. et 2 comprimés de 250 mg *per os,* dans de l'eau de riz, à répéter, matin, midi et soir, pendant 24 heures. Diète absolue.

Aux deux Frisons, nous injectons 10 ml par voie I.M. et nous prescrivons 2 comprimés matin et soir pendant 24 h.

Suites. — Amélioration nette le lendemain dans la soirée; le Flamand a des selles presque normales et un état général nettement meilleur. Quant aux deux autres, leur diarrhée a pratiquement disparue. Néanmoins, nous jugeons utile de répéter l'injection parentérale au Flamand (10 ml), en essayant cette fois-ci, par simple curiosité, la voie intraveineuse, bien que déconseillée d'une façon générale. Aucune réaction indésirable n'est observée au cours et après l'injection dans la jugulaire.

L'administration de comprimés est poursuivie chez les trois malades pour une nouvelle période de 24 heures, mais à la posologie réduite de 4 comprimés pour le Flamand et de 2 comprimés pour les Frisons. Réalimentation progressive avec du lait coupé. La disparition des signes cliniques est confirmée le surlendemain matin.

OBSERVATION 7

Date. — Le 15 mars 1962.

Propriétaire. — M. T..., à Verchin (P.-de-C.).

Animal. — Veau Flamand, âgé de 8 jours.

Commémoratifs. — Malade depuis 48 heures; l'attention du propriétaire est attirée par une diarrhée qui ne faisait qu'empirer.

Symptômes. — Le malade est prostré, en décubitus latéral complet. La température est de 41,8°C. Les fesses de l'animal et la litière sont souillés de matières excrémentielles, diarrhéiques, de couleur blanchâtre, striées de sang. Rien à signaler du point de vue de la respiration, ni du cordon ombilical. Muqueuse conjonctivale légèrement anémique.

Diagnostic. — Entérite infectieuse aiguë, probablement à prédominance colibacillaire.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — 20 ml de Thiophénicol en injection intrapéritonéale; 60 ml de sérum glucosé en injection sous-cutanée; 2 comprimés de Thiophénicol, matin, midi et soir, à faire prendre dans de la tisane de grains d'orge et de l'eau de riz, pendant 48 heures. Diète complète le premier jour.

Suites. — La guérison est quasi-complète le troisième jour.

II. *Affections respiratoires*

OBSERVATION 1

Date. — 8 mai 1962.

Propriétaire. — M. P... à l'Aube (Orne).

Animal. — Veau Normand, âgé de 10 jours.

Commémoratifs. — Respiration pénible et bruyante depuis la veille.

Symptômes. — Dyspnée avec bruit de cornage intense. Jetage séreux et discret. La région laryngée est sensible à la pression. L'auscultation du poumon ne révèle rien d'anormal. Nous n'avons pas remarqué de la dysphagie. La température est de 40,8°C.

Diagnostic. — Laryngite aiguë. A notre avis, elle constitue une localisation assez particulière et rare de la « Septicémie » du jeune veau.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — V-Cortanmycétine.

Sulfadimérazine à 33 % dans la veine.

Friction sinapisée de la gorge.

Suites. — Amélioration dans ls trois jours suivant le traitement; toutefois le bruit de cornage persiste, quoique moins intense. Au septième jour, le malade rechute; le tableau clinique est de nouveau celui du début de l'affection;

le bruit de cornage est toujours présent et cette fois-ci nous avons l'impression qu'il y a de fausses membranes dans le larynx. Une trachéotomie exploratrice est pratiquée sans incident et il est procédé au « râclage » de l'intérieur du larynx, dans le but d'enlever les fausses membranes, effectivement présentes.

Comme traitement anti-infectieux, nous injectons 30 ml de Thiophénicol par voie intramusculaire le premier jour et 20 ml par la suite pendant deux jours.

Au bout de ces trois jours de traitement, une diarrhée apparaît que l'on attribue au surdosage de l'antibiotique. Tout rentre dans l'ordre au bout de trois jours, avec la dose réduite de 10 ml journellement.

⁂

OBSERVATION 2

Date. — 12 mars 1962.

Propriétaire. — M. C... à Herly (P.-de-C.).

Animal. — Veau Frison-Pie-Noire, âgé de 1 mois et demi.

Commémoratifs. — Le veau « étouffe » depuis la veille au soir.

Symptômes. — Ce qui frappe, en effet, c'est la dyspnée avec polypnée concomitante et un sifflement inspiratoire et expiratoire, nettement perceptible à l'oreille et à distance. Température : 39°9C. A l'auscultation médiate du poumon, nous décelons à peine quelques râles, mais le signe auscultatoire prédominent est donné par cette respiration bruyante qui paraît être provoquée par un « obstacle » ayant son siège dans les toutes premières voies respiratoires.

Diagnostic. — Pasteurellose avec œdème des ventricules glottiques, fréquente dans la région (selon le confrère dans la clientèle duquel nous opérons).

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — 20 ml de Thiophénicol en injection intramusculaire; friction sinapisée sur la poitrine et sur la gorge.

Suites. — Nous visitons de nouveau notre malade le lendemain matin et nous renouvelons l'injection de Thiophénicol à la même dose, avec, en plus, 250 mg de Vitamine C comme traitement adjuvant.

Malgré cette deuxième intervention, nous n'obtenons que des résultats médiocres, à savoir : une baisse relative de température et la disparition des signes pulmonaires.

Nous ne jugeons pas utile de persévérer dans le traitement au Thiophénicol. D'ailleurs, nous avons eu l'occasion de revoir ce veau après une dizaine de jours, souffrant toujours de dyspnée et avec, exactement la même respiration sifflante.

Nous concluons que notre antibiotique a bien jugulé les phénomènes inflammatoires aigus, surtout du poumon (malgré la persistance d'une légère hyperthermie, sans doute due au travail musculaire causé par la dyspnée) mais qu'il a été inactif vis-à-vis des signes locaux, laryngés, justiciables d'une autre thérapeutique.

OBSERVATION 3

Date. — Le 16 mars 1962.

Propriétaire. — M. B... à Bomy (P.-de-C.).

Animal. — Veau de 25 jours, de race Frisonne-Pie-Noire.

Symptômes. — A l'inspection, l'animal respire vite et avec une certaine difficulté. Nous constatons, également, un jetage clair bilatéral.

L'auscultation nous donne très peu de renseignements. De temps à autre, l'animal tousse, d'une toux grasse.

Légère hyperthermie : 40,4°C. Anorexie.

Diagnostic. — Nous concluons à une Pasteurellose, affection très fréquente dans la région.

Pronostic. — Réservé.

Traitement. — 20 ml de Thiophénicol en intramusculaire et 3 comprimés *per os*, matin et soir, pendant 48 heures. Friction sinapisée sur la poitrine.

Suites. — Le 17 mars : légère amélioration; le 18 mars : l'amélioration est nette; le 19 mars : nous pouvons considérer l'animal comme étant guéri.

OBSERVATION 4

Date. — Le 18 mars 1962.

Propriétaire. — M. P... à Beaumetz-les-Aires (P.-de-C.).

Animal. — Veau Flamand, âgé de 6 mois.

Commémoratifs. — Malade depuis au moins 10 jours.

Symptômes. — L'animal est debout, la tête basse, triste. Il présente une dyspnée assez importante, une toux fréquente et courte et un jetage muco-purulente bilatéral.

La température est de 40,2°C.

L'auscultation immédiate donne peu de renseignements, sauf une respiration rude et légèrement soufflante.

Diagnostic. — Broncho-pneumonie, que l'on suppose Pasteurellique.

Pronostic. — Grave.

Traitement. — 35 ml de Thiophénicol en intramusculaire. Friction énergique de la poitrine à la farine de moutarde. Une injection d'huile éthéro-camphrée. 50 ml de sérum glucosé en sous-cutanée.

Suites. — Le malade succombe le lendemain soir.

III. *Affections articulaires*

OBSERVATION 1

Date. — Le 22 mars 1962.

Propriétaire. — M. G... à Sanlis (P.-de-C.).

Animal. — Veau âgé de 2 jours, de race Flamande.

Commémoratifs. — Le propriétaire est alarmé, car son veau ne s'est pas levé depuis sa naissance.

Symptômes. — Le malade se trouve, en effet, en décubitus latéral abandonné. Par contre, son état général ne paraît nullement affecté, la température est normale et il est normalement alimenté au biberon.

Le seul signe clinique qui attire notre attention est donné par les articulations, lesquelles ont un volume plus important que la normale, sont relativement chaudes et surtout sensibles au toucher.

Diagnostic. — Polyarthrite ayant, en général, chez le jeune, la même étiologie que la Septicémie et la Pyoémie (Streptocoque, bacille pyogène, etc.).

Pronostic. — Bénin.

Traitement. — 20 ml de Thiophénicol en intrapéritonéale.

Frictions locales térébenthinées.

Répétition de l'injection de Thiophénicol, à la même dose, 48 heures après.

Suites. — Les signes cliniques commencent à regresser le 3e jour. L'animal cherche à se lever et les articulations sont beaucoup moins sensibles au toucher. Il commence à tèter le quatrième jour.

OBSERVATION 2

Date. — Le 11 mars 1962.

Propriétaire. — M. B... à Sains-le-Fressin (P.-de-C.).

Animal. — Veau âgé Frison-Pie-Noire, âgé de 3 jours.

Commémoratifs. — Selon le propriétaire, l'animal est malade depuis la veille : abattement, anorexie, station debout très pénible, tuméfaction des jarrets.

Symptômes. — A l'examen complet du malade, nous relevons effectivement, une arthrite bilatérale du jarret : les articulations sont chaudes et très sensibles au toucher. Température 39,1°C.

Diagnostic. — Localisation articulaire de la « Septicémie » du jeune.

Pronostic. - Réservé, uniquement du fait que cette maladie a causé dans le passé des dégâts considérables dans cette étable, malgré des interventions thérapeutiques précoces et variées.

Traitement. — 15 ml de Thiophénicol en intrapéritonéale et 2 comprimés *per os,* matin et soir, pendant 48 heures.

Nous complétons avec un traitement local décongestionnant classique (liniment).

Suites. — L'animal succombe le lendemain soir.

A l'autopsie, sauf bien entendu, les lésions d'arthrite aiguë, nous constatons une dégénérescence hépatique assez prononcée.

OBSERVATION 3

Date. — Le 10 avril 1962.

Propriétaire. — M. B... à Saint-Martin (Orne).

Animal. — Veau Normand, âgé de 11 jours.

Commémoratifs. — Station debout impossible depuis 48 heures.

Symptômes. — Décubitus latéral complet. Les quatre articulations des membres (genoux et jarrets) sont sensibles au toucher et chaudes, mais sans que leur volume soit augmenté. La température est de 39,8°C.

Diagnostic. — Polyarthrite.

Traitement. — Pénicilline-Streptomycine : 2 millions - 2 g par voie intramusculaire, par jour, pendant 3 jours.

Tétracycline *per os,* 3 comprimés à 0,250 g par jour, pendant 5 jours.

Suites. — Aucune amélioration.

Nous traitons au Thiophénicol au 6e jour : 25 ml par jour en deux fois et pendant 3 jours.

Guérison spectaculaire, malgré un traitement exclusivement par voie parentérale (non complété par un traitement *per os*).

IV. *Un cas de septicémie proprement dite avec localisation nerveuse ultérieure*

Date. — Le 27 avril 1962.

Propriétaire. — M. B... à Moulins-la-Marche (Orne).

Animal. — Veau Normand âgé de 4 jours.

Commémoratifs. — Abattement extrême depuis la veille au soir. Température, prise par le propriétaire : 41,1°C.

Symptômes. — L'animal présente tous les signes d'une atteinte aiguë septicémique, à savoir : de l'apathie, globes oculaires enfoncés dans l'orbite, mufle sec, accélération respiratoire due à la température élevée, toujours aux environs de 40,9°C.

Traitement. — Injection intramusculaire de 20 ml de Terramycine huileuse.

2 millions d'unités de Pénicilline et 2 g de Streptomycine à répéter le lendemain et le surlendemain.

Suites. — Une certaine amélioration est observée le surlendemain. Le 6 mai, le malade rechute. Le tableau clinique change; des symptômes nerveux apparaissent : raideur des membres, opisthotonos, globes oculaires en partie révulsés, symptômes signalant une atteinte (localisation) encéphalitique, probablement due à un Colibacille.

Nous essayons un traitement au Thiophénicol sans grand espoir; l'animal en reçoit par voie intramusculaire 25 ml par jour, pendant 4 jours. Dès le troisième jour l'opisthotonos commence à disparaître et les groupes musculaires contracturés reprennent un peu de souplesse. L'animal tète normalement.

Au sixième jour, l'opisthotonos a complètement disparu, mais il reste encore une certaine raideur de l'appareil locomoteur.

Nous avons revu l'animal 12 jours après; il peut être considéré comme guéri, hormis la raideur de l'appareil locomoteur, séquelle montrant que l'atteinte nerveuse a été profonde.

Porcins

OBSERVATION 1

Date. — Le 11 mars 1962.

Propriétaire. — M. W... à Mencas (P.-de-C.).

Animal. — Porcelet de 2 mois et demie, pesant environ 10 kg.

Commémoratifs. — Raideur du train postérieur : l'animal reste volontiers immobile. Les jarrets sont tumétés, chauds et sensibles au toucher. Pas d'hyperthermie.

Diagnostic. — Arthrite bilatérale du jarret.

Pronostic. — Bénin.

Traitement. — 5 ml de Thiophénicol par voie intrapéritonéale et traitement local symptomatique.

Suites. — Nous revoyons notre malade le lendemain dans la soirée. Il est en voie de guérison, la gaieté étant revenue et la raideur du train postérieur, considérablement amoindrie. Nous répétons l'injection de la veille et recommandons au propriétaire de nous tenir au courant de l'évolution de l'état de santé de son animal.

La guérison totale est obtenue 48 heures après.

⁂

OBSERVATION 2

Date. — Le 12 mars 1962.

Propriétaire. — M. D... à Coupelle-Vieille (P.-de-C.).

Animal. — Truie de 2 ans, pesant environ 150 kg.

Commémoratifs. — La malade ayant mis bas la veille, refuse de se laisser téter et se montre même agressives vis-à-vis de ses petits.

Symptômes. — Forte congestion des mamelles, température de 39,3°C et un certain abattement.

Diagnostic. — Mammite aiguë.

Pronostic. — Favorable.

Traitement. — 20 ml de Thiophénicol sous la peau de la base de l'oreille. Applications de pommade décongestionnante sur les mamelles.

Suites. — Guérison progressive dans l'espace de 48 heures.

⁂

OBSERVATION 3

Date. — Le 25 mars 1962.

Propriétaire. — M. B... à Fressin (P.-de-C.).

Animal. — Truie de 1 an. Poids : 200 kg environ.

Commémoratifs. — Mise-bas intervenue l'avant-veille. Six des petits ont disparus. La truie est abattue et rejette un écoulement de mauvaise nature.

Symptômes. — L'animal est effectivement sans vigueur et bâille constamment. Température : 41°C. Les lèvres vulvaires sont congestionnées et laissent s'écouler un liquide muco-purulent, mélangé à quelques débris placentaires. Forte congestion mammaire.

Diagnostic. — Métrite aiguë, avec rétention partielle des enveloppes fœtales. La présence, également, d'une mammite ou, tout au moins d'une forte congestion mammaire explique la disparition des six nouveaux-nés : la truie ressentant de la douleur chaque fois que les petits essayaient de téter, les a dévorés.

Pronostic. — Bénin.

Traitement. — 20 ml de Thiophénicol en intramusculaire et 20 unités de post-hypophyse par la même voie, dans le double but : assurer la stérilisation et la vidange de l'utérus malade.

Applications de pommade mammaire décongestionnante.

Suites. — Le lendemain nous constatons une légère amélioration dans l'état général de l'animal : il est plus gai et bâille moins. Par contre, les écoulements continuent.

Nous injectons, de nouveau, du Thiophénicol et de la Post-hypophyse à la dose de 15 ml et 30 unités respectivement.

Le 27 mars, la température tombre à 39°C; l'appétit revient et les bâillements ont disparus; la congestion mammaire a considérablement regressé; les écoulements continuent, mais en quantité infiniment moindre et beaucoup plus clairs.

Nous considérons l'animal comme, pratiquement guéri, nécessitant uniquement des soins locaux en vue d'un rétablissement complet.

⁂

OBSERVATION 4

Date. — Le 16 mars 1962.

Propriétaire. — M. V... à Bomy (P.-de-C.).

Animaux. — Sept porcelets âgés de 6 jours.

Commémoratifs. — Deux sont déjà morts depuis quelques heures.

Les sept que nous consultons ont de la diarrhée depuis la veille.

Symptômes. — Diarrhée profuse, blanchâtre et une certain état de stupeur.

L'autopsie des deux cadavres nous révèle des lésions d'entérite aiguë hémorragique et une congestion généralisée des organes.

Diagnostic. — Entérite aiguë septicémique.

Pronostic. — Grave.

Traitement. — Chaque malade reçoit 3 ml de Thiophénicol par voie intramusculaire.

Suites. — Le lendemain matin, un état meilleur des animaux, présage une guérison prochaine.

Le surlendemain, tous les animaux tètent et leurs excréments deviennent déjà plus solides.

CONCLUSIONS

I. Sur la première partie (Propriétés générales)

Le Thiophénicol est doué des propriétés antibiotiques intéressantes sur de nombreuses espèces bactériennes, mais il est moins actif que le Chloramphénicol sur d'autres, tout au moins *in vitro*.

Il y a résistance croisée entre les deux antibiotiques.

Le Thiophénicol est nettement moins toxique que le Chloramphénicol, tant chez l'animal nouveau-né que chez l'adulte.

Enfin, ce qui le différencie essentiellement du Chloramphénicol, c'est son élimination par le rein et la bile sous forme bactériologiquement active et à des concentrations très élevées.

II. Sur les essais cliniques

Nos essais cliniques avec le Thiophénicol ont porté essentiellement sur le traitement des maladies infectieuses des jeunes veaux et poulains, désignées couramment sous le nom de « septicémie », dues à diverses associations microbiennes où dominent le plus souvent des germes gram négatifs (Colibacille, *Salmonella*, *Pasteurella*, etc.)

avec localisations et complications diverses, telles que entérite infectieuse, hépato-néphrite, polyarthrite, le point de départ de ces affections étant dans bien des cas l'infection de la plaie ombilicale (omphalite, omphalophlébite).

Les confrères chez qui nous avons pu réaliser ces essais nous ont souvent réservé les cas graves ou rebelles aux thérapeutiques anti-infectieuses classiques et notamment aux autres antibiotiques. C'est le cas, en particulier, pour certaines septicémies du poulain avec ou sans polyarthrite, rebelles aux sulfamides, aux sulfones, aux tétracyclines, au Chloramphénicol.

Dans plus de 2/3 des cas traités, le Thiophénicol s'est révélé efficace, avec guérison complète et généralement rapide.

Les doses employées ont été les suivantes :

1° Par la voie parentérale (intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée), 20 à 30 ml de la suspension à 10 p. cent, par jour et par animal, suivant le poids de celui-ci (de 50 à 75 kg environ), soit en moyenne 40 à 50 mg par kg de poids vif, dose qui peut être augmentée sans inconvénient, compte tenu de la bonne tolérance du produit.

2° *Per os* (comprimés dosés à 250 mg de Thiophénicol) : 2 comprimés deux à trois fois par jour, pendant trois à six jours consécutifs, selon la gravité.

Certains échecs enregistrés nous semblent dus à une posologie insuffisante ou insuffisamment soutenue. C'est le cas notamment de nos premiers essais cliniques dans le Pas-de-Calais.

Dans tous les cas, le Thiophénicol a toujours été parfaitement toléré, aussi bien par la voie parentérale que par la voie orale.

Nous pouvons donc conclure que le Thiophénicol constitue un agent thérapeutique très valable des affections dans lesquelles nous l'avons utilisé, aussi fréquentes que graves, sur le plan économique.

Nous voudrions pour terminer, et bien que cette remarque sorte un peu du cadre de notre sujet, apporter une modeste contribution à la prévention de ces dernières affections, en signalant une méthode qui, appliquée par quelques éleveurs normands, a donné d'excellents résultats. Cette méthode consiste à prendre deux fois par jour, à partir de la naissance et pendant une quinzaine de jours environ, la température rectale des animaux (la température normale étant de 40°C environ pour le veau, 38°C environ pour le poulain). Toute élévation thermique annonce un risque de « septicémie » et l'on peut alors intervenir précocement avant toute localisation, avec toutes chances de stopper le développement de la maladie.

Vu : *Le Professeur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,

E. PUGET.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*

P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

DARDENNE.

Vu : *Le Doyen,*

LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 2 juin 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Paul DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashley (J.N.) et Davis (M.). — Some analogues of Chloramphénicol. *J. Chem. Soc.*, 1952, I, 63-67.

2. Brunaud (M.), Stoliaroff (M.), Laplassotte (J.), Navarro (J.). — Toxicité aiguë du Chloramphénicol et du Thiophénicol chez le rat adulte et nouveau-né. *Thérapie*, 1962, **17**, 36-41.

3. Courtieu (A.), Longeray (C.), Miraillet (C.), Colombet (M.-F.), Badiou (A.). — Sensibilité des bactéries des différents genres au Thiophénicol. *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 47-55.

4. Cuttler (R.A.), Stenger (R.L.) et Suter (C.M.). — New antibacterial agents : 2-Acylamino-1-(4-hydrocarbonylsulfonylphényl)-1, 3-propane dials and related compounds. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 5475-5481.

5. Coffey (G.L.), Schwab (J.L.) et Ehrlich (J.). — *In vitro* studies of bacterial resistance to Chloramphénicol (Chloromycétine). *J. inf. Dis.*, 1950, **87**, 142-148.

6. Chabbert (Y.) et Boulingre (H.). — Modifications pratiques concernant le dosage des antibiotiques en clinique. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1957, **2**, 636-640.

7. Crooks (H.M.). — Chemistry of Chloromycetine. *Bull. New York Acad. Med.*, 1949, **25**, 792-794.

8. Dann (O.), Ulrich (H.) et Moller (E.F.). — Sur les propriétés antibiotiques des composés nitrés et sur l'importance du groupement nitré dans le Chloram-

phénicol. *Z. Naturforsch*, 1950, **5b**, 446-448 et 1952, **7b**, 344-352.

9. Dulond de Rosnay (C.) et Du Pasquier (P.). — Résistance *in vitro* à la Chloromycétine. Modifications antigéniques des souches rendues résistantes. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 1742-1746.

10. Danopoulos (F.), Angelopoulos (B.), Ziordrou (C.) et Amira (P.). — Chloramphenicol secretion in the bile. *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, **9**, 260-261.

11. Evans (D.D.), Morris (D.S.), Smith (S.D.) et Tivey (D.J.). — Analogues of Chloramphenicol. Part III. *J. Chem. Soc.*, 1954, **2**, 1687-1690.

12. Franklin (C.S.), Morris (D.S.) et Smith (S.D.). — Analogues of Chloramphenicol. Part. II. *J. Chem. Soc.*, 1954, **2**, 1683-1686.

13. Fouts (J.R.) et Adamson (R.H.). — Drug metabolism in the newborn rabbit. *Science*, 1959, **129**, 897-898.

14. Glazko (A.J.), Wolf (L.M.), Dill (W.A.) et Bratton (A.C.). — Biochemical studies on Chloramphenicol; tissue distribution and excretion studies. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1949, **96**, 445-459.

15. Gruhzit (O.M.), Fisken (R.A.), Reutner (T.F.) et Martino (E.). — Chloramphenicol, an antibiotic. Pharmacological and pathological studies in animals. *J. Clin. Invest.*, 1949, **28**, 943-952.

16. Glazko (A.J.), Dill (W.A.) et Bebstock (M.C.). — Biochemical studies on Chloramphenicol. Isolation and identification of metabolic product in urine. *J. Biol. Chem.*, 1950, **183**, 679-691.

17. Kent (S.P.), Tucker (E.S.) et Taranenko (A.). — The toxicity of Chloramphenicol in newborns versus adult mice. *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, **100**, 400-404.

18. Laplassotte (J.), Brunaud (M.). — Recherches expérimentales sur le Thiophénicol : activité antimicrobienne, concentrations humorales, élimination. Comparaison avec le Chloramphénicol. *Thérapie*, 1961, **XVI**, 101-108.

19. Laplassotte (J.). — Recherches sur l'activité anti-infectieuse et le métabolisme du Thiophénicol. Comparaison avec le Chloramphénicol. *Rec. Méd. Vétér.*, 1962, **138**, 265-270.

20. Ley (H.L.), Smadel (J.E.) et Crooker (T.T.). — Administration of Chloromycetin to normal human subjects. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1948, **68**, 9-12.

21. Morris (D.S.) et Smith (S.D.). — Analogues of Chloramphenicol. Part I. *J. Chem. Soc.*, 1954, **2**, 1680-1682.

22. Michael (A.F.), Giesel (R.C.) et Sutherland (J.M.). — *Antib. and Chemotherapy*, 1960, **10**, 368-370.

23. Maggi (N.). — Osservazioni cliniche sue Tiofenicolo, nuevo chimioterapico di sintosi. *Policlinico* (*Sez. prat.*), 1959, **66**, 1414-1424.

24. Maral (R.) et Blandin (A.). — Dosage biologique du Chloramphénicol dans les liquides organiques. Etude de la circulation du Chloramphénicol chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 1381-1383 et *Ann. Biol. Clin.* 1950, **8**, 477-484.

25. Palliez (R.), Delecour (M.), Savary (J.), Vitse (M.) et Monnier (J.C.). — Expérimentation chimique d'un nouvel antibiotique : le 8053 C.B. (Thiophénicol) dans le traitement des pyélites de la grossesse et du post-partum. *Bull. Gyn. Obst.*, 1961, **13**, 41-44.

26. Rebstock (M.C.), Stratton (C.D.) et Bambas (L.L.). — Compounds related to Chloromycetin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 24-26.

27. Shaffer (M.F.), Milner (K.C.), Clemmer (D.I.), Potash (L.) et Shaffer (L.S.). — Win 5063.2 (Thiocymetin) : a bacteriological evaluation of its therapeutic effectiveness against experimental « Salmonella » infections. *Antib. and Chemotherapy*, 1954, **4**, 992-1006.

28. Schuck (O.), Cholinsky (K.), Smahel (O.) et Grafnetterova (J.). — Renal secretion and intestinal absorption of d-Chloramphenicol. *Antibiot. Med. Clin. Therapy*, 1959, **6**, 98-102.

29. Trivellato (E.) et Malesani (L.). — Chemoteripia delle vie urinare. II. Tiofenicolo : attivita antibatteria *in vitro*. *Urologia*, 1958, **25**, 356-359.

30. Trivellato (E.) et Vettori (G.). — Chemoterapia delle vie urinare. I. Tiofenicolo : eliminazione urinaria nell' uomo. *Urologia*, 1958, **25**, 351-356.

31. Trivellato (E.) et Vettori (G.). — Il glicinato del Cloramfenicolo. *Minerva Med.*, 1957, **48**, 4115-4118.

32. Truc (E.) et Michel (H.). — Etude du Thiophénicol en urologie. *Presse Médicale*, 1962, **70**, 19-20.

33. Vaisman (A.) et Henry-Eveno (J.). — Résistance homologue et hétérologue des bactéries à l'égard des divers antibiotiques. *Rev. Immunol. Therap. antimicrob.*, 1954, **18**, 185-198.

34. Vettori (G.) et Malesani (L.). — Ricerche di confronto sull' attivita di alcuni derivati idrosolubili del Cloramfenicolo nell' uomo. *Minerva Med.*, 1958, **49**, 2749-2751.

35. Vettori (G.) et Trivellato (E.). — Possibilita chemoterapiche del Tiofenicolo in campo urologico. *Pharmacia Mediterranea*, 1958, **2**, 347-351.

36. Welch (H.). — Principles and practice of antibiotic therapy, pp. 223-227; *Med. Enc.*, édit. New York, 1954.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 13

ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE 15

Etudes *in vitro* 15

Spectre antibactérien. Comparaison avec le Chloramphénicol 16

Acquisition de la résistance au Thiophénicol et au Chloramphénicol. Résistance croisée 18

Etudes *in vivo*. Chimiothérapie expérimentale. 21

Activité des deux antibiotiques dans le traitement d'une Streptococcie expérimentale de la souris 21

Activité comparée du Thiophénicol et du Chloramphénicol dans le traitement d'une Salmonellose expérimentale du poussin par *Salmonella typhi-murium* 23

Propriétés pharmacodynamiques. 27

Toxicité aiguë. 27

Toxicité aiguë du Chloramphénicol et du Thiophénicol chez le rat adulte et nouveau-né. 28

Absorption. Excrétion. 31

Administration orale. 32

Administration parentérale. 35

Observations cliniques. 39

Conclusions. 67

Bibliographie. 71